

特 許 協 力 条 約

P C T

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第 12 条、法施行規則第 56 条）
〔 P C T 36 条及び P C T 規則 70 〕

REC'D 12 JAN 2006

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 C1-A0321P	今後の手続きについては、様式 P C T / I P E A / 4 1 6 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 2 0 0 4 / 0 1 8 4 9 3	国際出願日 (日. 月. 年) 1 0 . 1 2 . 2 0 0 4	優先日 (日. 月. 年) 1 2 . 1 2 . 2 0 0 3
国際特許分類 (I P C) Int.Cl. C12N15/13, C07K16/46, C12P21/02, 21/08		
出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社		

<p>1. この報告書は、 P C T 35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第 57 条 (P C T 36 条) の規定に従い送付する。</p> <p>2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。</p> <p>3. この報告には次の附属物件も添付されている。</p> <p>a. <input type="checkbox"/> 附属書類は全部で ページである。</p> <p><input type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙 (P C T 規則 70. 16 及び実施細則第 607 号参照)</p> <p><input type="checkbox"/> 第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙</p> <p>b. <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第 802 号参照)</p>	
<p>4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第 I 欄 国際予備審査報告の基礎</p> <p><input type="checkbox"/> 第 II 欄 優先権</p> <p><input type="checkbox"/> 第 III 欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成</p> <p><input type="checkbox"/> 第 IV 欄 発明の単一性の欠如</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第 V 欄 P C T 35 条 (2) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明</p> <p><input type="checkbox"/> 第 VI 欄 ある種の引用文献</p> <p><input type="checkbox"/> 第 VII 欄 国際出願の不備</p> <p><input type="checkbox"/> 第 VIII 欄 国際出願に対する意見</p>	

国際予備審査の請求書を受理した日 1 4 . 1 2 . 2 0 0 4	国際予備審査報告を作成した日 2 0 . 1 2 . 2 0 0 5	
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田中 晴絵	4 N 3 3 3 5
電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 8 8		

様式 P C T / I P E A / 4 0 9 (表紙) (2005 年 4 月)

第 I 欄 報告の基礎

1. 言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
- ☐ 出願時の言語から次の目的のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
- ☐ 国際調査 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
- ☐ 国際公開 (PCT規則12.4(a))
- ☐ 国際予備審査 (PCT規則55.2(a)又は55.3(a))

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、出願時に提出されたもの
第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 _____ 項*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ 項*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付で国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図
- ☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____
- ☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図
- ☐ 配列表 (具体的に記載すること) _____
- ☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 1 2	無
進歩性 (I S)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 1 2	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	1 - 1 2	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

文献 1 : WO 01/79494 A1 (中外製薬株式会社) 2001.10.25
& AU 2001-46934 A & US 2004/0058393 A1

文献 2 : P, J, HUDSON and A, A, KORTT, J. Immunol. Methods (1999),
Vol. 231, p. 177-189

【請求の範囲 1 - 1 2】

請求の範囲 1 - 1 2 に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献 1 から新規性を有さない。

文献 1 には、細胞表面分子を架橋することによりアゴニスト作用を示す、モノクローナル抗体の H 鎖 V 領域を 2 つ及び L 鎖 V 領域を 2 つ含む一本鎖 2 価抗体 (sc (Fv) 2) が記載されており、該一本鎖 2 価抗体は、[H 鎖 V 領域]-[L 鎖 V 領域]-[H 鎖 V 領域]-[L 鎖 V 領域] の順序で各領域が配置され、これらの領域は 1~30 アミノ酸からなるペプチドリンカーを介して連結される旨記載されている (請求の範囲 1-3, 5, 13, 17, 第 9 頁第 22 行-第 11 頁第 7 行参照。)。文献 1 において実施例にて作製された MABL-2 抗体 sc (Fv) 2 は、15 アミノ酸からなるペプチドリンカーを有している (第 39 頁第 11 行-第 52 頁第 22 行 実施例 6、図 34 参照。)

また、文献 1 には、該一本鎖 2 価抗体をコードする DNA を含む組換えベクターにより形質転換された宿主を培養し、培養物から当該一本鎖 2 価抗体を製造する方法が記載されている (請求の範囲 14-16、第 5 頁第 28 行-第 6 頁第 6 行、第 39 頁第 11 行-第 52 頁第 22 行 実施例 6、図 34 参照。)

さらに、文献 1 には、抗体分子を一本鎖 2 価抗体に改変することにより、細胞表面上の分子を架橋して、細胞に所望の作用のみを誘起できること、改変抗体は元のモノクローナル抗体と比較して顕著に高い活性を有していることが記載されており、改変抗体をアゴニストとして使用する際の受容体の例として、トロンボポエチン (TPO) 受容体が挙げられており、TPO 受容体に対する 2 価の一本鎖 Fv は、ヒト TPO ならびに 12B5IgG (ヒト MPL に対するヒト抗体) のアゴニスト活性より高いアゴニスト活性を示した旨記載されている (請求の範囲 10, 14-16、第 61 頁 6-8 行、第 52 頁第 23 行-第 61 頁第 8 行 実施例 7 参照。)

したがって、請求の範囲 1 - 1 2 に記載された発明は、文献 1 に開示されている。

(補充欄に続く。)

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
- ☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 紙形式
- ☒ 電子形式
- c. 提出時期 ☒ 出願時の国際出願に含まれていたもの
- ☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
- ☐ 出願後に、調査又は審査のために、この国際機関に提出されたもの
- ☐ _____ 付けで、この国際予備審査機関が補正*として受理したもの

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、国際予備審査報告書の基礎となる配列表又は配列表に関連するテーブルに “superseded” と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

【請求の範囲 1-12】

請求の範囲 1-12 に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献 1 より進歩性を有しない。

文献 1 には、H鎖V領域とL鎖V領域とを連結するペプチドリンカーについて、好ましいリンカーペプチドの長さは抗原となる受容体によって異なる旨記載されている（第 10 頁第 24-25 行参照。）。

上記の文献 1 の記載を考慮すれば、文献 1 の一本鎖 2 価抗体を製造する際に、より高いアゴニスト活性を得ようとして、標的とする受容体に応じて、適切なペプチドリンカーの長さを決定すること等は、適宜設定し得る程度のことである。

【請求の範囲 2】

請求の範囲 2 に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献 1 及び文献 2 より進歩性を有しない。

文献 2 には、[重鎖可変領域]-[リンカー]-[軽鎖可変領域]-[リンカー]-[重鎖可変領域]-[リンカー]-[軽鎖可変領域]という構造を有する一本鎖 2 価抗体が記載されており（Fig. 2(d) 参照。）、一本鎖抗体(scFv)を多量体化するときには、異なる抗原を標的とする多種特異性(multiple specificities)を有する抗体として設計することができる旨記載されている（第 179 頁左欄第 12-16 行参照。）

請求の範囲 2 に記載された「抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域を含む第一のポリペプチド」と、「抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域を含む第二のポリペプチド」が異なる場合であって、異なる抗原又はエピトープを認識するものである場合においても、文献 2 の記載を考慮すれば、文献 1 の一本鎖 2 価抗体を製造する際に、2 種特異性を有する抗体を得ようとして、第一のポリペプチドと第二のポリペプチドが、それぞれ異なる抗原又はエピトープを認識するものとすることは、容易に想到し得ることである。